

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° _____

652

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Tahar BEN SOLTANE

Né le 15 Décembre 1908, à TUNIS (Tunisie)

Essai sur la vaccinothérapie
par les mycotoxines
(exotoxines et endotoxines)

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Tahar BEN SOLTANE

Né le 15 Décembre 1908, à TUNIS (Tunisie)

Essai sur la vaccinothérapie
par les mycotoxines
(exotoxines et endotoxines)

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	LAVASTINE.
Clinique médicale	FIESSINGER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CHIRAY.
Clinique des maladies des enfants	LOEPER.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CARNOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Marcel LABBE.
Clinique des maladies du système nerveux	CLERC.
Clinique des maladies infectieuses	LEREBoullet.
Clinique chirurgicale	NOBECOURT.
Clinique ophtalmologique	H. CLAUDE.
Clinique urologique	GOUGEROT.
Clinique d'accouchements	GULLAIN.
Clinique gynécologique	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	CUNEO.
Clinique thérapeutique médicale	GOSSET.
Clinique oto-rhino-laryngologique	GREGOIRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LENORMANT.
Clinique propédeutique	TERRIEN.
Clinique de la Tuberculose	MARION.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LEVY-SOLAL.
Clinique cardiologie	COUVELAIRE.
Assistance médico-sociale	JEANNIN.
Professeurs sans chaire	MOCOQUOT.
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	VILLARET.
	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY Pathologie médicale.	D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
BENARD Henri. Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BERNARD Et. Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) Hydrologie.	GIROUD Histologie.
BOULIN Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
COSTE Pathologie médicale.	HUGUENIN Anatomie pathologique
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	JOANNON Hygiène.
DOGNON Physique.	LACOMME Obstétrique.
FUNCK-	LANTUEJOUL .. Obstétrique.
BRENTANO ... Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy. Pathologie médicale.
FEY Urologie.	LAVIER Parasitologie.
GAILLARD Parasitologie.	LELONG Pathologie médicale.
GASTINEL Bactériologie.	

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT- DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY- RADOT	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	} Clinique obstétricale
ECALLE	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552028_0053

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MON FRERE AINE

Avec ma profonde gratitude pour
tout ce que je lui dois.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE AHMED

A MA MERE

En témoignage de ma grande
affection.

A MES SŒURS

A MA NIECE

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ A LA PROSPÉRITÉ
DES ASSOCIATIONS
AMIS DE L'ETUDIANT ET ETUDIANTS MUSULMANS
NORD-AFRICAINS EN FRANCE

A MES AMIS : DAOUD, SLIM, LAKDAR ET BEN HAMOUDA

En souvenir des heureuses années
d'études (1927-30) que nous vécûmes
si fraternellement.

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

*Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur*

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage de mon profond respect.

A MON MAITRE LE PROFESSEUR JAUSION

*Ancien Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Médecin-Chef Directeur des Laboratoires de l'Hôpital
Franco-Musulman
Officier de la Légion d'honneur*

Qui m'a inspiré ce travail et m'a guidé dans son élaboration.

Qu'il trouve ici, pour sa grande bienveillance, le témoignage de ma vive gratitude et de ma sincère reconnaissance.

A MON MAITRE LE DOCTEUR ROUSSEAU
Médecin de l'Hôpital Franco-Musulman
Médecin des Dispensaires Nord-Africains de Paris

Qui a su m'entourer de son affectueuse sollicitude. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A MON MAITRE LE DOCTEUR GEORGES PERRUSSEL
Ancien interne des Asiles de la Seine

Qui m'a aidé de ses conseils à l'hôpital de la Manouba.

Hommage de ma reconnaissante affection,

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. JODIN
Ex-assistant à la Faculté de Paris
Ex-Moniteur de Clinique Obstétricale et Gynécologique
à la Faculté
Assistant de Médecine générale
à l'Hôpital Franco-Musulman

En souvenir d'une amicale collaboration dans le service de notre maître le Docteur ROUSSEAU.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE PARIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'HOPITAL FRANCO-MUSULMAN
DE PARIS

A MES AMIS ET COLLÈGUES
DE L'HOPITAL FRANCO-MUSULMAN

Mon amitié sincère.

INTRODUCTION

La thérapeutique des dermato-mycoses était, jusqu'à ces dernières années et malgré la richesse de l'arsenal médicamenteux et la diversité des agents physiques qui leur étaient opposés, un domaine livré aux seules incertitudes de l'empirisme.

Nombreux sont les médecins qui, après plusieurs essais infructueux, sont obligés de battre en retraite devant la ténacité de ces mycoses dont la chronicité demeure inchangée.

Quelle est la cause de cet état de choses? Pendant de longues années, les efforts des dermatologues avaient porté, à juste raison d'ailleurs, sur la description purement formelle et minutieuse des lésions parasitaires; s'attachant par là à fixer aussi exactement que possible la morphologie des divers éléments cutanés mycosiques; ce qui leur permettait d'appliquer sans tarder un traitement curatif.

SABOURAUD, de son côté, appliqua aux mycoses les méthodes pastoriennes. Cela permit d'isoler et de caractériser les organismes pathogènes et amena à substituer aux classifications morphologiques une classification étiologique.

Mais l'histoire des dermato-mycoses ne s'arrête pas là : les réactions générales observées chez les malades, les résultats des réinoculations multiples et successives chez l'animal, les réactions focales et générales obtenues par l'injection intra-dermique et sous-cutanée de produits de broyage et des filtrats-toxines, permirent de dépister la participation générale de l'organisme au cours de ces affections, supposées locales.

Les essais de PLATO et NEISSER, de TRUFFI et surtout les nombreux et remarquables travaux de Bruno BLOCH, donnèrent le jour à une série de recherches qui, poursuivies en Allemagne, en Suisse, en Italie, en Angleterre, élucidèrent les phénomènes humoraux, à la lumière des procédés d'investigation moderne.

Ainsi les dermatomycoses prenaient place au rang des maladies générales, après avoir passé par les étapes qu'ont suivies toutes les manifestations cutanées. A leur symptomatologie extérieure, morphologique, s'est ajoutée, à la lumière de l'allergie, la connaissance des phénomènes cachés, qui se passent dans l'intimité des cellules et au sein des humeurs de l'organisme.

L'intérêt de ces faits n'est pas que spéculatif. Ils présentent une double application clinique et thérapeutique :

a) *Clinique* : ils permettent d'élargir le cadre de la maladie, de rattacher aux parasitoses toute une série de manifestations cutanées d'étiologie inconnue.

b) *Thérapeutique* : ils permettent d'appliquer à ces maladies non pas une thérapeutique symptomatique mais spécifique.

Les produits, que nous étudions dans cette thèse, répondent à ce double intérêt :

Les uns, les filtrats-toxines, ont été élaborés dans un but diagnostic, mais nous verrons que, sous certaines conditions, ils sont passibles d'applications thérapeutiques. Les autres, et notamment les dernières clasines de notre maître JAUSION, ou diastoclasines, bien que conçues pour la cure des malades, n'en ont pas moins une action antigénique partielle qu'il est possible d'utiliser en vue de l'intradermo-réaction d'épreuve.

Une étude sommaire de l'allergie nous montrera le lien qui peut unir le fait diagnostic qui a pour base la sensibilisation, au fait thérapeutique qui repose sur l'immunité, ou, à défaut, l'état momentanément réfractaire procédant d'une désensibilisation.

L'ALLERGIE EN GENERAL

Dans l'état actuel du langage médical, il est impossible de donner du mot allergie une définition qui mette d'accord tous les auteurs. La signification qui lui est attribuée varie dans des proportions considérables de l'un à l'autre.

Néanmoins, et pour donner une définition plus ou moins satisfaisante, on peut définir étymologiquement l'allergie de la façon suivante :

La propriété que possède un organisme déjà infecté à réagir différemment à une deuxième infection.

C'est le sens que lui donne Von PIRQUET qui, étudiant, en 1907, la cutiréaction à la tuberculine, montre que l'organisme neuf ne réagit en rien, tandis que celui qui a été infecté par le BK donne une cutiréaction positive.

Le même auteur, analysant les caractères de la vaccine humaine, oppose les caractères de la primovaccination à ceux des éruptions qu'on observe chez les revaccinés.

Comme on le voit, d'après cette définition, ce sont les infections qui ont d'abord attiré l'attention sur ce phénomène et particulièrement la tuberculose et la variole.

D'autres infections peuvent modifier les capacités réactionnelles de l'organisme, et c'est dans ce sens primitif, et uniquement dans les infections, que certains auteurs, et notamment TZANCK, continuent à employer le terme allergie.

Mais les bactéries ne sont pas seules à modifier les capacités réactionnelles ; la célèbre découverte de Charles RICHEL, l'anaphylaxie, nous a appris que les hétéro-albumines en sont capables ; ce qui fait que bien des auteurs font rentrer l'anaphylaxie dans l'allergie, définissant celle-ci par le caractère le plus particulier de l'anaphylaxie :

Une réaction « antigène anticorps ».

D'autres, allant plus loin, étendent le phénomène d'allergie aux états d'hypersensibilité, d'intolérance qui, sans s'identifier complètement à l'anaphylaxie, s'apparentent à elle.

L'école américaine considère que la question de l'allergie se ramène à l'étude de la réaction de la peau aux antigènes les plus variés. Nous reviendrons sur cette question plus loin et avec plus de détails.

Enfin, V. de LAVERGNE estime que le terme « allergie » doit être pris dans son acception la plus large, la plus étendue ; peu importe la cause qui modifie les possibilités réactionnelles de l'organisme neuf, peu importe le mécanisme de la modification ; *du moment que la réaction ultérieure est autre que dans l'organisme neuf il y a allergie.*

Cette manière de voir est vraisemblablement la meil-

leure. Nous étudierons successivement le phénomène lui-même, puis ses applications cliniques.

Nous limiterons les données sur l'allergie à l'étude de son étiologie, de ses signes, et du diagnostic.

ETIOLOGIE

Les facteurs qui sont capables de provoquer l'allergie sont extrêmement variables. Nous les énumérerons rapidement et nous verrons ensuite quelles sont les causes qui favorisent la production de cet état.

Ce que nous avons dit de la définition de l'allergie permet de prévoir dans ses facteurs deux groupes principaux :

Les infections, non admises par certains auteurs, mais cependant réelles ;

Les agents de l'anaphylaxie.

a) Les maladies infectieuses.

Les bactéries n'ont pas toutes le même pouvoir allergisant et ce pouvoir est particulièrement faible pour celles qui agissent par leur exotoxine comme le bacille *diphthérique* et le bacille *tétanique*. Au contraire, ce pouvoir est très net et facilement mis en évidence pour le BK, le virus vaccinal, le mélitocoque, les bacilles typhiques et paratyphiques, le bacille de DUCREY, le gonocoque, les microbes de la peau, le tréponème, certains des parasites les plus élevés : hydatides, ascaris,

oxyures. D'autres germes, comme le pneumocoque, l'entérocoque, le staphylocoque, le méningocoque exercent une action allergique moins marquée ou moins bien démontrée.

b) Les facteurs de l'anaphylaxie

Appelés aussi antigènes, allergènes ou réactogènes (TZANCK).

Rappelons que pour les classiques ils sont constitués exclusivement par les albumines étrangères introduites dans l'organisme parfois par voie sous-cutanée (sérum) le plus souvent par ingestion (ovalbumine, lait, viande, poissons, crustacés et en somme, tous les aliments), ou par voie respiratoire (poussières organiques, poils, squames, grains de pollen), ou enfin, par contact : suc de primevère.

Mais si les hétéroalbumines restent le principal facteur de l'anaphylaxie, on admet à l'heure actuelle le rôle des lipoïdes et même des cristalloïdes : NaCl, quinine, antipyrine.

Peut-être même les protéines de l'organisme peuvent-elles, elles-mêmes, sous l'influence de certaines causes (traumatisme, froid, émotion, etc.) subir les modifications qui en font l'équivalent d'une hétéroalbumine. Elles peuvent jouer le rôle d'antigènes. C'est à propos de ce groupe de faits que WIDAL a proposé le terme d'auto-anaphylaxie.

AUTRES FACTEURS

Dans ce troisième groupe rentrent des facteurs dont l'étude est plus récente : les radiations et les troubles endocriniens.

Les radiations les plus diverses : R. X., lumière solaire peuvent provoquer une véritable sensibilisation de la peau, dont l'importance a été démontrée par les travaux des radiologues et des physiciens.

Les troubles endocriniens dus surtout au corps thyroïde et à l'ovaire favorisent souvent, en agissant sur le système vaguesympathique, la production de l'allergie ; mais, V. de LAVERGNE insiste sur ce point, ils représentent parfois la seule cause qui puisse expliquer la transformation observée dans l'organisme.

Il est des facteurs d'allergie qui la produisent avec une constance à peu près absolue chez tous les sujets exposés à eux : ce sont les facteurs infectieux, sauf en cas d'infection strictement localisée.

Pour d'autres, au contraire, de nombreuses causes favorisantes interviennent. L'hérédité peut jouer un rôle de premier plan, comme cette famille dont l'histoire a été rapportée par SAINT-GIRONS, Guy LAROCHE et Ch. RICHEL fils, et où l'intolérance aux œufs s'est manifestée pendant quatre générations.

Le sexe et l'âge peuvent avoir quelque importance, les réactions allergiques étant plus fréquentes dans le sexe féminin et chez les jeunes sujets.

DUREE ET MODALITES DE L'ALLERGIE

Le contact entre l'antigène et les cellules de l'organisme ne produit pas d'emblée la sensibilisation ; il faut un certain délai dont Charles RICHET a montré la nécessité et la durée : 10 à 20 jours environ en matière d'anaphylaxie, et dont Von PIRQUET a fixé la durée à 11 jours dans l'allergie tuberculeuse. Ce chiffre se retrouve à peu près dans l'allergie typhique ; dans l'allergie trychophytique, 8 jours.

Une fois établi, l'état d'allergie dure un temps variable, des mois dans les affections aiguës passagères, des années dans les infections chroniques et dans l'anaphylaxie. Parfois, du reste, des pénétrations successives d'antigène maintiennent l'état d'allergie qui sans cesse va s'affaiblissant, inversement, d'autres causes pourront, temporairement ou de manière durable, supprimer l'allergie : c'est l'anergie, qu'il nous faut étudier brièvement.

ANERGIE

Elle ressortit aux causes les plus variées : les unes sont physiologiques : anergie du nourrisson pendant la première année, laquelle existe pour la plupart des toxoinfections sauf pour la tuberculose ; anergie de la grossesse et de l'accouchement, peut-être de la période menstruelle (COULAUD).

D'autres causes : la fatigue, le froid, la sous-alimentation, le traumatisme opératoire, l'anesthésie agissent

en affaiblissant l'organisme, ainsi que tous les facteurs de cachexie et particulièrement le cancer.

Les glandes à sécrétion interne peuvent exercer une action anergisante : insuffisance ovarienne, thyroïdienne, surrénale ; anergie hépatique de N. FIESSINGER et P. BRODIN.

Mais en pratique, ce sont les infections qui sont les facteurs principaux d'anergie, particulièrement la rougeole, la grippe et aussi la coqueluche et les pneumococcies, la fièvre typhoïde, etc...

C'est surtout par la cutiréaction à la tuberculine, moins souvent par la revaccination Jennerienne, qu'on a pu mettre en lumière ces phénomènes d'anergie.

DIAGNOSTIC

Les syndromes dus à l'état d'allergie sont très variés. Cependant ils ont en commun d'être des phénomènes paroxystiques, intermittents. On peut, en présence de l'un d'eux, soupçonner son origine, mais non l'affirmer. Il est en effet des érythèmes, des purpuras, des asthmes qui ne ressortissent pas à une pathogénie.

On peut cependant, à propos d'un symptôme donné chez un sujet, affirmer son origine allergique quand on arrive à le reproduire à volonté, expérimentalement pour ainsi dire, en faisant digérer certains aliments, en exposant le sujet à l'inhalation de certaines substances.

Diagnostic biologique.

Dans le cas où le diagnostic clinique n'est pas possible, ou pour l'affirmer avec plus de précision, les

méthodes biologiques interviennent avec fruit sous forme de cuti et surtout intra-dermo réactions. On peut rechercher les signes humoraux de l'allergie et surtout l'épreuve de l'allergie passive. A propos de celle-ci, on n'a guère obtenu que des résultats négatifs, en employant la méthode d'anaphylaxie passive (injection à l'animal de sérum de sujet sensibilisé, puis injection ultérieure d'antigène). Il faut cependant faire exception, aux faits d'anaphylaxie passive, pour les cas observés par SALFS et VERDIER.

Une sensibilisation locale a pu être réalisée en injectant dans le derme d'un sujet sain 1 à 2/10 cc. de sérum allergique. Deux heures après on fait pénétrer au même endroit une trace de l'antigène correspondant.

La réaction positive se traduit en 30 minutes par l'érythème avec œdème et parfois l'urticaire.

Ainsi donc, pour terminer ce chapitre sur l'allergie, disons un mot sur les rapports de celle-ci avec l'immunité.

ALLERGIE ET IMMUNITÉ

Nous avons vu que l'allergie est une réaction seconde, une riposte spéciale de l'organisme consécutive à l'introduction d'un antigène avec lequel il a déjà pris contact.

L'immunité est en quelque sorte une accoutumance de l'organisme vis-à-vis d'un antigène après un ou plusieurs contacts antérieurs.

Théoriquement, on peut concevoir ou, qu'il n'y a aucun rapport entre les deux phénomènes, ou bien, au

contraire, qu'ils sont de même ordre et peuvent se transformer l'un dans l'autre par étapes successives. Les deux opinions ont été soutenues avec des variantes. Peut-être peut-on proposer, pour le moment, la manière de voir suivante :

La pénétration d'un antigène dans un organisme peut ne déterminer chez celui-ci aucune modification réactionnelle, c'est l'état d'anergie ou mieux d'anallergie : le plus souvent il y a une modification des possibilités réactionnelles, c'est-à-dire allergie.

Mais cet état d'allergie peut-être lui-même de deux ordres :

a) *Non spécifique*, s'exercer à l'égard de plusieurs antigènes, réaction ou allergie de groupe, ou biophylaxie de TZANCK.

b) Ou bien, au contraire, il s'agit d'une *réaction spécifique* qui peut s'exercer dans deux sens :

- 1° Hypersensibilité (intolérance ou anaphylaxie ;
- 2° Accoutumance ou immunité.

Or, cette manière de concevoir l'allergie n'est pas purement satisfaisante, en particulier parce qu'on peut voir coexister chez le même sujet les phénomènes d'hypersensibilité et d'immunité, notamment en matière de tuberculose. Mais elle permet de schématiser les notions assez complexes concernant l'allergie.

ALLERGIE MYCOSIQUE

Aussi, cette notion d'allergie, établie et définie avec ou plus ou moins de précision dans le domaine de la

pathologie générale, s'est singulièrement élargie. Les bornes en ont été reculées jusqu'à l'allergie mycosique.

Comme pour l'allergie en général, l'allergie mycosique comprend dans sa manifestation un premier contact du tégument, de la peau, par un dermatophyte. C'est ce que BROcq appelle « le chancre parasitaire ».

Après cette première invasion, suit toute une série de manifestations éruptives, toxiniques et stériles plus ou moins exoséreuse, plus ou moins sèches, selon que le patient est justement un vago-seborrhéïque ou un sympathicopéladique en puissance de parakératose ; selon qu'il s'agit, en un mot, d'un humide ou d'un sec.

Toute une gamme d'accidents, du type urticarien, vésiculo-bulleux, érythémato-polymorphe, lichénien, spinulosique, parakératosique, constitue ce que depuis Bruno BLUCH on dénomme mycosides, trichophytides, par exemple.

Les mycosides, les trichophytides de BLOCH, succèdent donc au chancre parasitaire de BROcq pour constituer les réactions secondes de RAVAUT établies par ses magnifiques recherches sur les levurides. Avec ses élèves, il a, dans une série de mémoires, établi la preuve capitale de l'origine mycosique de certaines de ces parakératoses psoriasiformes, c'est-à-dire l'intradermo-réaction levurique. (R. Hy). Poursuivant plus loin ses investigations, il leur a donné pour conclusion l'argument pastorien : la reproduction expérimentale des parakératoses par injection intra-dermique de levurine.

EXO ET ENDO-TOXINES DE MYCETES

Lorsqu'une culture de mycètes végète pendant un temps très court : une semaine environ, dans un milieu liquide, on peut admettre qu'aucune déchéance ne frappant encore le mycélium en pleine pousse, il ne subsiste dans le milieu cultural, après séparation convenable des appareils mycéliens, que des exotoxines solubles : déchets vitaux de l'activité fermentative du germe.

Dès que vieillit la culture, tous les éléments mycéliens, frappés de mort, s'y désagrègent, alors que se poursuit encore la croissance des éléments jeunes et nouveaux.

Il s'ensuit que toute la culture vieillie renferme non seulement des exotoxines, mais encore des déchets cadavériques provenant de l'autolyse du mycélium, c'est-à-dire des endotoxines.

Certains procédés, plus ou moins hybrides, utilisent, sous le nom générique de trichophytine, des extraits à la fois exo et endotoxiniens de n'importe quel mycète parasite. Il en est résulté une confusion regrettable.

Les filtrats-toxines de notre maître JAUSION, lors-

qu'elles émanent de cultures pures, constituent des exotoxines presque pures.

Les diastoclasines, par digestion diastasique et papaïnique, représentent par contre des endotoxines artificiellement détachées.

Nous allons enregistrer successivement, après un rappel consciencieux de toutes les tentatives antérieures, ce que l'un et l'autre de ces produits peuvent apporter comme contribution à l'acte diagnostic, et surtout à l'acte thérapeutique, car tel est en définitive le but de ce travail.

L'action curative des diasto-clasines ayant été maintes fois étudiée, nous passerons sommairement sur le chapitre pour nous consacrer plus particulièrement à l'examen des *exo-toxines*.

Toutefois, notre maître LAUSION venant d'ouvrir un chapitre nouveau par la dissociation des fractions glucidiques et peptidiques des mycètes et, plus généralement, des microphytes, nous esquisserons l'effet thérapeutique qui s'en déduit, en établissant quelles considérations de pathologie générale peuvent y présider.

LES TRICHOPHYTINES

PREPARATION ET NATURE

En 1902, PLATO et NEISSER préparèrent, avec le produit de broyage et de filtrage des cultures trichophytiques, un liquide auquel on peut donner le nom de trichophytine. Depuis lors on a préparé des trichophytines spécifiques et des polytrichophytines. Mais, de l'ensemble des travaux effectués à ce sujet, il ne semble pas ressortir que les trichophytines obtenues de plusieurs souches mycéliennes aient une réelle supériorité sur l'extrait d'un seul champignon ; ce qui a conduit d'ailleurs à discuter la réelle spécificité de la méthode, ainsi que nous le verrons plus loin.

Rappelons brièvement la technique suivie par les auteurs pour l'obtention de la trichophytine. La plupart ont suivi avec plus ou moins de variation la technique de PLATO.

On ensemence largement des ballons de bouillon maltosé qu'on laisse deux ou trois mois à la température du laboratoire. Au bout de ce laps de temps les parasites sont broyés dans leur propre bouillon de culture et le produit obtenu est utilisé après filtration et additionné de 0,25 % d'acide phénique.

Bruno BLOCH conseille en outre, pour faciliter le broyage toujours difficile, de congeler les cultures, puis de les broyer dans un mortier, de filtrer le produit sur bougie Chamberland et d'y ajouter de l'acide phénique pour stériliser.

Dans tous ces produits se trouvait réalisé un mélange d'endotoxines, obtenu par broyage des corps parasitaires et, d'exotoxines par addition du bouillon de culture datant de deux à trois mois.

PREPARATION DE LA FILTRAT TRICHOPHYTINE DE JAUSION

Pour l'obtenir, nous préférons une technique élémentaire qui tout à la fois sauvegarde l'intégrité de l'antigène et obvie à l'immixtion d'une protéine dans la réaction. C'est pourquoi, après deux mois de culture du champignon en eau miellée, nous filtrons banalement sur Chardin pour recueillir un liquide usé que l'on stérilise par addition d'une goutte de phénosalyl au cmc. Une eau miellée, non cultivée et également phénosalylée, sert de témoin. L'extrait dermatophytique ainsi recueilli renferme bien évidemment les exotoxines d'abord et, du fait de l'autolyse, de petites quantités d'endo-toxines. Il représente, tel qu'il est au bout de sa filtration grossière *et sans chauffe aucune*, un produit qui, mis à part les sucres du bouillon et l'antiseptique, semble correspondre aux déchets

naturels capables de sensibiliser un organisme. Cette « myxine » *ne précipite ni par la chaleur ni par l'alcool*, elle ne saurait donc apporter à l'économie la masse de protéines susceptible de provoquer à bref délai une pseudo-réaction sans spécificité.

Nous voudrions insister sur cette particularité qui distingue, à l'évidence, notre produit de tous les autres extraits et permet de jauger les réactions qu'il engendre, sans les réserves que suggèrent d'ordinaire les antigènes albumineux.

Alors que PLATO, TRUFFI, Bruno BLOCH, PAUTIER et LUTEMBACHER, de BEURMANN et GOUGEROT, RAVAUT et RABEAU n'avaient recours, pour l'intra-dermo-réaction, qu'à une toxine monovalente dont la levurine (R. HY) fut la dernière expression, nous utilisons, à l'origine, une trichoépidermophytine issue d'au moins deux souches :

- l'une, *Epidermophyton floccosum* ;
- l'autre, *Epidermophyton cratériforme* ou *acuminatum*.

En choisissant opportunément vieillissement et dilution, en mélangeant des crus provenant de souches très diverses des mêmes espèces, nous parvenions à un véritable coupage de propriétés et d'activités pratiquement constantes, ainsi qu'en pouvait témoigner le titrage biologique sur l'homme neuf et infecté. Cette tricho-épidermophytine standard, nous a permis d'établir en gros les limites statistiques des réactions mycosiques stériles et nous avons dû, pour aller plus

vite en besogne, conserver pendant un temps cette technique quelque peu grossière.

Depuis nos essais initiaux et après confection d'un extrait plus polyvalent encore, provenant de la somme des dermatophytes, que nous faisons entrer dans la préparation de notre poly-mycovaccin :

Trichophyton cratériforme

— acuminatum

— cérébriforme

— gypseum laticolore

— nivéum radians

Sabourandites Audouini

Epidermophyton floccosum

Rhinocladium Beurmanni

Achorion Schoenleini.

nous en sommes venus à la séparation des filtrats toxines résultant de la culture de chacun des genres, sinon des espèces : Trichophytine, Microsporine, Epidermophytine, Sporotrichine, Achorine, voire même Blastomycosine correspondant à diverses levures : Mycotorula, Mycotorruloïdes et Mycocandida.

Hypho, Asco et Phycomycètes fournissent ainsi des toxines qui, pour être de groupe, n'en appellent pas moins une vibrance cutanée élective pour un germe déterminé quand le tégument eut précédemment à connaître de ce dermatophyte.

Ces mycotoxines, que nous venons de définir jusqu'ici comme des filtrats (exotoxines), étaient donc primitivement les sous-produits de notre industrie my-

covaccinale : car les clasines elles-mêmes, que nous produisions dans une intention thérapeutique, étaient, de par leur dégradation extrême et leur nature de lysats sulfuriques, incapables de fournir le moindre test cutané.

Disons de suite que, ni les filtrats toxines ni les vaccins digérés que nous étudierons plus loin, ne sont susceptibles de donner des antigènes pour la réaction de déviation du complément.

REACTIONS DIAGNOSTIQUES BASEES SUR L'EMPLOI DES TRICHOPHYTINES

Les lésions parasitaires cutanées ne présentent pas toujours l'aspect erythématosquameux marqué qui leur est habituel. Il existe des cas atypiques dont le diagnostic clinique est impossible. L'examen direct pourrait le confirmer, mais certaines manifestations tardives des mycoses sont de nature allergique et ne permettent pas de saisir directement le champignon en cause. C'est alors que paraît s'imposer l'I.D.R. à la trichophytine. Dans tous les cas, d'ailleurs, elle permet un diagnostic rapide.

Nous parlerons ici de notre technique d'injection et des réponses cutanées qui en résultent.

L'injection se fait en général à la région deltoïdienne au moyen d'une seringue bien rodée et de petit calibre, munie d'une aiguille fine et courte. On injecte 2/10^e de cc. de mycotoxine jusqu'à obtention d'une papule d'environ 4 à 5 mm. de diamètre et production manifeste d'une peau d'orange.

Nous effectuons nos lectures au bout de 48 heures, pour la première fois, puis de deux en deux jours et, le cas échéant, quotidiennement si l'observation l'exige.

Réponse du tégument

Nous avons à distinguer trois effets : local, focal et général.

A) *Effet local*. — A la 36^e heure, on observe une réaction locale qui se caractérise par :

1° une papule centrale fortement érythémateuse dont les dimensions correspondent sensiblement à une pièce de 50 centimes.

2° un érythème périphérique moins intense, un peu douloureux à la pression, et dont le diamètre moyen est de 5 centimètres environ.

Ces réactions ne s'observent que chez les mycosiques avérés. D'ailleurs, elles peuvent perdre en intensité pour aboutir à des réactions plus faibles. Assez fréquemment, et dans les 48 heures, la réaction s'affirme hautement phlegmasique et parfois même lymphangitique.

La durée d'évolution est alors d'une huitaine environ. Mais, dans les cas ordinaires, le foyer s'éteint dès le troisième jour. Beaucoup plus rarement il persiste plus d'une semaine avec des tendances régressives, très inégales suivant les sujets : ici seulement érythémateux, là, papuleux, ailleurs escharrotique, parfois enfin isomorphe aux lésions (pityriasique, psoriasiforme, licheniforme, spinulosique).

Tous ces phénomènes locaux ne s'observent qu'avec la filtrat toxine, surtout exotoxine, ne renfermant au maximum, en dehors des excréta de parasites vi-

vants, que les déchets cadavériques de quelques corps mycéliens autolysés.

Voyons sommairement comment les choses se passent avec les *mycovaccins*, en particulier avec les *diastoclasines* dont nous dirons un mot plus loin.

Avec des extraits, riches en polypeptides et en polysaccharides, dénués de protéines, l'I.D.R. peut être obtenue soit accidentellement, soit à l'occasion d'un traitement. Mais alors la réponse locale est toujours, après une courte phase érythémato-papuleuse débutant d'ordinaire de 3 à 6 jours après l'inoculation, du type *tardif* et *isomorphe*, comparable aux levurides expérimentales. Elle affecte, chez les vieux mycosiques, chez les psoriasiques et même les licheniens, autrefois porteurs d'épidermophytie ou d'érythrasma, l'aspect d'un placard parakérato-pityriasique ou psoriasique de longue durée, car il persiste au moins deux sinon trois semaines et parfois davantage.

Remarquons que les diastoclasines sont exclusivement faites d'endo-toxines très modifiées par les ferments. Il semble donc bien que les réactions diagnostiques du type précoce, qu'engendrent les filtrats toxines (exotoxines) s'opposent aux mycosides expérimentales tardives issues de l'inoculation massive d'endo-toxines que représente une injection de diastoclasine.

Il faut donc distinguer I.D.R. positive et effet irritatif isomorphe. c'est-à-dire reproduction artificielle des lésions spontanées. Il semble que l'un de ces types de réponse relève des exotoxines, l'autre des endo-

toxines. L'exploration par les filtrats toxines est, selon la nature, et reproduit sensiblement les conditions du phénomène biologique. L'investigation par les diastoclasines a quelque chose d'artificiel, de contrenature, qui ne saurait échapper à l'expérimentateur.

Phénomènes focaux.

Ils sont de règle après une I.D.R. à la filtrat-toxine homologue. Ils manquent d'ampleur en général et c'est seulement si l'on renouvelle les inoculations intra-dermiques d'exo-myco-toxines non dilués que l'on arrive à provoquer une exacerbation plus intense et plus durable.

Cependant l'I. D. de diastoclasine, quand elle engendre une réponse du type irritatif isomorphe, aboutit parallèlement à une flambée des lésions en cours et le fait est alors d'une expression beaucoup plus marquée; il est moins intense si on fait une application, sur les placards parasités ou les réactions secondes, des résidus qu'obtient comme sous-produits la digestion diastasique des dermatophytes. C'est là une épidermo-réaction focale dont tout l'intérêt n'est pas encore déduit.

Phénomènes généraux.

Ils s'observent généralement lors d'une forte I.D.R. à la filtrat-toxine, phlegmasique ou lymphangitique;

ou lors de la formation d'un de ces placards isomorphes qu'engendre l'injection de diastoclasine.

Ils consistent en une poussée thermique pouvant atteindre 40°, sans complication aucune : céphalée, courbature, vomissements donnant à ce choc son expression majeure. Mais le fait est rare et en vingt-quatre heures, tout rentre dans l'ordre.

Il y a toutefois, dans ces constatations, une contre-indication à l'emploi de la filtrat-toxine, des clasines et surtout des diastoclasines par voie veineuse, même à dose minime, même après dilution considérable.

Signification pathogénique de la sensibilité aux mycotoxines

Ainsi, lors de toute exploration cutanée par un antigène, il y a réponse si le patient a été contaminé antérieurement par un parasite. C'est là la notion qui est à la base de tout test cutané : « la mémoire du tégument ».

Elle implique donc un premier contact, puis sans doute une perte de contact, un oubli. Survient un autre contact, une reprise, un rappel d'antigène, volontaire ou involontaire, pathologique ou non, pour que se développe *l'allergie*. Ce vocable, rappelons-le, introduit en pathologie générale par von PIRQUET, est valable, qu'il s'agisse d'antigènes biologiques, organiques ou minéraux, de micelloïdes ou de cristalloïdes.

Nous l'avons suffisamment développé précédemment, point n'est besoin d'y revenir.

Donc l'exploration du derme, par l'inoculation d'extraits appropriés, n'a pas d'autre signification que le réveil de la réponse élective, de la mémoire spécifique d'un tissu vis-à-vis d'un antigène, compte tenu de son impressionnabilité par rapport à d'autres tissus ; car, une économie est suffisamment cloisonnée pour que ses parties constitutantes : ectoderme, endoderme, mésoderme ne soient pas également impressionnés par ce contact premier.

C'est à la lumière de l'allergie qu'on peut comprendre l'interprétation pathogénique de l'I. D. R. mycotoxinienne.

Elle est la marque objective de la réponse d'un tégument vis-à-vis d'un excitant déterminé, la mycotoxine en réaction. Et la sélectivité du récepteur peau n'est pas suffisante pour éliminer les réactions de groupe qui s'inscrivent en parasites du phénomène essentiel, spécifique.

LA MYCOVACCINOTHERAPIE PAR LES EXO ET ENDOTOXINES

Filtrats toxines et clasines diasto-clasines,
extraits peptidiques et glucidiques.

Ce chapitre, le plus important de notre thèse, est l'aboutissement immédiat de l'argument spéculatif, ici, par exemple, les tests mycotoxiniens. C'est pour nous, médecins praticiens, le but essentiel de toutes nos investigations sur l'essence spécifique tant des mycoses que de leurs séquelles allergiques. C'est pour ce faire que nous avons apporté, après un long effort, les mycovaccins dont les étapes successives ont pris pour nous les noms :

de claso-vaccins, clasines et diasto-clasines (*Thèse de Varnaz*), et, récemment, des extraits glucidiques et peptidiques.

Mais avant d'arriver à produire ces extraits dont les derniers venus (peptidines et glucidines) feront l'objet du prochain chapitre, il nous a paru logique d'user des filtrats toxines, de notre trichophytine (exotoxine) que la culture des dermatophytes nous a permis d'obtenir.

Lors de deux Communications antérieurement faites à la Société Française de Dermatologie, le 2 avril et le 14 mai 1936, MM. GOUGEROT et BURNIER ont discerné l'action de la trichophytine de notre maître JAUSION, injectée dans l'hypoderme sous-jacent, aux lésions d'une mycose.

Voici, pour mémoire, le texte intégral de ces observations :

1° M. X..., âgé de 23 ans, vient consulter le 11 février 1936, pour une lésion érythémato-squameuse du dos de la main gauche, apparue fin novembre 1935.

Le malade avait travaillé dans une ferme en septembre, octobre et novembre 1935, soignant vaches et veaux et il avait quitté cette ferme le 15 novembre. Quinze jours après, apparut sur le dos de la main gauche une plaque de 30 millimètres qui augmenta progressivement de volume.

Actuellement on constate un placard assez régulièrement arrondi de 80 millimètres de diamètre environ, occupant la face dorsale de la main gauche au voisinage du bord externe et empiétant sur la racine des deuxième et troisième doigts. La surface de coloration rouge violacé est couverte de squames lamelleuses sans vésiculation nette ; elle est limitée par une bordure très arrêtée, surélevée, plus foncée avec desquamation épidermique dessinant une première circination très visible au bord supérieur du placard. Une deuxième circination de coloration foncée tranchant sur le reste du placard existait, à 1 centimètre au-dessous de la première.

Cet aspect de plaque arrondie, à double circination orienta le diagnostic vers une trichophytie. L'examen des squames montra la présence d'un mycelium abondant, et

un ensementement pratiqué par M. DUCHÉ permit d'obtenir une culture de *Trichophyton Rosaceum*.

On fit une série d'intra-dermo et de cuti-réactions linéaires sous la plaque et sous la peau saine voisine avec une solution de trichophytine de Jausion. Les réactions furent peu marquées, mais on constata une amélioration nette du placard.

On fit alors, deux fois par semaine, des injections sous-cutanées de 1, puis de 2 cc. de trichophytine sous le placard. L'amélioration fut rapide et la lésion de la main qui durait depuis dix semaines était complètement guérie après six injections, soit au bout de quinze jours.

2° M. Z..., âgée de 48 ans, employée d'usine, vint consulter le 25 mars 1936, pour une lésion cutanée du poignet gauche. Depuis deux mois, elle a, sur la face dorsale et empiétant sur la face palmaire du poignet gauche, un placard assez régulièrement arrondi de 80 × 90 millimètres de diamètre nettement limité par une bordure où l'épiderme est décollé. La surface est rouge, légèrement infiltrée, parsemée de lésions pustuleuses et croûteuses.

L'aspect est celui d'une trichophytie, mais l'origine de la contamination ne peut être élucidée.

L'examen du pus et des croûtes fait par M. DUCHÉ montra la présence de *Trichophyton Gypseum*.

On commença le 25 mars des injections locales sous-cutanées de 1 à 2 cc. de trichophytine mise obligeamment à notre disposition par M. Jausion et on répète ces injections deux fois par semaine. Ces injections sont bien supportées ; elles donnent parfois naissance à une infiltration locale et un œdème passager du dos de la main.

Le 10 avril, après sept injections, c'est-à-dire au bout de quinze jours, la trichophytie était complètement guérie.

Comme on le voit d'après ces deux observations, la valeur thérapeutique curative de la trichophytine (exotoxine) est certaine.

Si BROCC, ROUSSEU, URBAIN et BAROTTE (Etude des teignes et de l'immunité dans les teignes expérimentales (*Ann. Inst. Pasteur*, T. LXI, mai 1927, pp. 513-551), puis H. EBERT (*Versuche zur Spezifischen Sensibilisierung ungegen Trichophytin und Tuberkulin ohne voransgegungene infektion. Dermat. Zeit.* T. LVI, fasc., 2-3 juin 1929, p. 81) ont accordé quelque crédit à ce mode de vaccination, la plupart des auteurs, depuis PLATO, TRUFFI et Bruno BLOCH, c'est-à-dire STEIN, SCHOLTZ, FUSCH-ROZSAVOLGYI, PERS-SON, NOVAKI, BASCH, RIVALIER, etc., se sont entendus pour lui dénier une valeur curative tant soit peu probante ou constante. CRASTON LOW a fait la critique d'un tel procédé qu'il a jugé susceptible d'entraîner de graves représailles.

Nous en étions là nous-même, car il nous est arrivé, tandis que nous croyions à l'innocuité de notre toxine, de nous heurter, lors de l'introduction dans la veine d'un épidermomycosique d'une goutte de dilution au 1 % de notre trichophytine standard, à une réaction très violente marquée par un collapsus immédiat suivi de fortes hyperthermies.

Plus tard, nous avons encouru le même accident en renouvelant l'épreuve chez un psoriasique.

Par voie sous-cutanée, nous n'avons d'abord réussi, à l'aide de la filtrat-toxine pure, qu'à réactiver les lésions évolutives. Cependant, en diluant notre produit,

ou en l'injectant après vieillissement, nous sommes tombés au-dessous de la limite extrême de son pouvoir de provocation. Plus bas, il ne suscitait plus de réaction, même chez les parasités de toute évidence. Ce seuil correspond à une dilution supérieure à 1 p. 25 ou à vieillissement d'au moins trois années.

A une concentration inférieure au 1/25°, à 1 p. 50 ou à 1 p. 100, par exemple, notre trichophytine standard paraît, au contraire, douée de propriétés curatives, faibles, mais certaines, et qui sont les plus marquées pour le taux de 1/50° environ.

Par contre, au-dessous de 1 %, cette vertu thérapeutique labile avec le temps, faiblit rapidement. C'est donc plus volontiers d'une toxine pure mais vieillie que nous faisons usage.

Le pis est qu'on s'entend mal sur la définition d'une trichophytine. Bruno BLOCH fait du vocable un terme générique pour désigner toutes mycotoxines. Sa trichophytine était issue d'Achorion QUINCKEANUM!! RIVALIER en use à peu près de même en se rabattant sur la quantité d'antigène de groupe de tel ou de tel extrait, dont il tient du coup la spécificité pour à peu près négligeable. Le défaut d'essentialité ne serait en tout cas point pour lui la raison de carence de certains tests, tel celui du Favus qui demeure, à l'ordinaire, négatif. Nous pouvons pourtant affirmer qu'en interrogeant le favus avec une achorine, certaines autres teignes avec une trichophytine ou une microsporine, les eczémas marginés avec une épider-

mophytine et nombre d'intertrigos mycosiques avec une levurine ou une blastomycosine, on obtient des réponses, non seulement positives, mais encore nettement prédominantes si on les compare aux résultats d'autres essais mycotoxiniens parallèlement menés. Le fait est patent et à la merci de quiconque s'efforcera logiquement de le retrouver.

De plus, d'aucuns broient leurs champignons, d'autres ne recueillent que les bouillons cultureux usés par une pousse de deux ou trois mois. D'autres enfin utilisent un mélange des deux ordres d'issues : exo et endotoxines. Là encore, nous affirmons qu'il n'est pas indifférent d'opter pour tel ou tel de ces sous-produits.

Pour notre part, nous avons, en vue d'une épreuve biologique essentiellement délicate, préféré notre technique élémentaire susceptible de sauvegarder tout à la fois l'intégrité de l'antigène et d'obvier à l'immixtion d'une protéine dans la réaction.

C'est pourquoi nous avons eu simplement recours aux eaux miellées usées, parce que convenablement cultivées pendant deux mois, puis débarrassées de tous débris mycéliens appréciables par filtration sur Chardin, additionnées enfin d'une faible quantité de phénosalyl. Ce sont là des exotoxines, en majeure part, et conformes à la nature ; elles ne provoquent généralement de réponse tégumentaire que précoce, (2°, 3° ou 4° jour) fugace, mais essentiellement adéquate.

Nous avons ainsi confectionné des mycotoxine spécifiques et, pour les besoins de l'enquête quotidienne, une polymycotoxine que, pour tomber dans l'erreur admise comme orthodoxie, nous avons baptisée « trichophytine standard ». Elle est recrutée aux dépens des mêmes espèces très souvent énumérées et qui composent nos vaccins. Elle est incapable de répondre aux besoins d'une réaction de fixation de complément, et ses qualités antigènes se limitent à la peau.

C'est ce produit, prélevé après trois ans de vieillissement, que nous avons mis à la disposition de M. Gougerot et avons nous-même maintes fois utilisé.

Sur 213 patients atteints de diverses mycoses superficielles d'épidermophyties, de microspories, de teignes nostras et de favus, toutes parasitoses confirmées par la culture, sur 19 psoriasiques, et 4 lichéniens nous avons tenté la cure exclusive par la polymycotoxine.

Pour 201 mycosiques, 17 psoriasiques et 3 lichéniens, nous avons dû l'abandonner entre 6 et 10 injections parce que nous ne provoquions, sans plus, qu'exacerbation des symptômes préexistants. Et il convient même d'ajouter qu'en pareil cas le traitement ultérieur par les clasines s'est révélé plus difficile ou plus lent qu'à l'ordinaire.

Voici, à titre d'exemple, les 6 observations les plus probantes que nous avons recueillies de notre côté avec le Professeur JANSION :

I

Enfant Cham..., 6 ans et demi, consulté le 19 février 1931 pour teigne trichophytique, à plaque unique de la région pariéto-temporale gauche. Le parasite identifié est : *trichophyton acuminatum*.

Douze séances d'injections, tant intra-dermiques au voisinage des lésions qu'hypodermiques, difficiles au reste sous le cuir chevelu, parviennent au début de mai à la stérilisation complète des cheveux et à la résorption du placard qui se résout en une petite séquelle parakératosique complètement épuisée un mois plus tard.

II

Enfant Bois..., 9 ans, est hospitalisé au début de juin 1931 pour une teigne à *trichophyton cratériforme* qui se manifeste par 4 îlots blanchâtres et squameux au voisinage du sinciput, 18 séances intradermiques de polymycosine, inoculation qu'on multiplie en bordure des cercles parasitaires viennent à bout de l'affection qui a définitivement cessé vers le 25 août.

III

Trons..., 28 ans, nous montre en octobre 1933 une folliculite agminée de la face droite du cou. Des lésions qui siègent en zone glabre on extrait *Trichophyton gypsum lacticolore*. 7 hypodermiques de trichophytine les font disparaître en neuf semaines.

IV

Yvonne Ral..., 36 ans, nous soumet en 1934 un herpès circiné du bras dont le microphyte s'avère être *trichophyton gypseum*. 3 intradermiques périlésionnelles et 17 hypodermiques espacées d'une semaine nous conduisent à l'épidermisation complète.

V

Beck, 56 ans, atteint depuis six mois d'eczéma marginé de Hebra à *Epidermophyton floccosum*, en même temps que d'eczématides disséminées de cause inconnue et d'apparition du reste antérieure; est mis au traitement trichophytique sous les espèces intradermiques faites au centre comme à la périphérie des ailerons inguino-sclérotaux, 20 séances sont nécessaires qui viennent enfin à bout de la parasitose mais laissent intactes les eczématides.

VI

Rachel Bro..., 63 ans, souffre d'épidermophytie inguinale encore fertile le 15 janvier dernier, bien que les lésions remontent à 25 ans au moins. Elles s'accompagnent d'eczéma périvulvaire et interfessier avec prurit exacerbé. 3 injections locales hypodermiques d'une trichophytine vieille de cinq ans sont mal tolérées, douloureuses, et suivies de réactions focales intenses. Il est fait alors 6 intradermiques : 3 à la fesse, 3 à la région deltoïdienne et 45 jours après le début du traitement plus rien ne subsiste des symptômes premiers.

Quinze malades, soit 5 épidermophytiques, 7 trichophytiques, 2 psoriasiques et 1 lichénien ont largement bénéficié, par contre, des injections de trichophytine dont il a fallu de 9 à 24 injections pour les amener à la guérison ou au blanchiment. Il est à noter qu'aucun de nos 7 faviques, ni de nos 19 microsporiques n'a subi d'amélioration par les trichophytines. Et parmi les épidermophytiques, 5 seulement sur 155 mis à l'épreuve ont favorablement réagi jusqu'au retour à l'intégrité tégumentaire et sans rechute immédiate. Par contre, 7 trichophytiques sur les 32 ainsi traités, dont étaient 2 enfants teigneux, n'ont eu qu'à se louer de la médication qui leur fut administrée.

Notre expérience met hors de doute que l'action d'une polymycotoxine, sensiblement équilibrée quant à toutes les espèces mycéliennes capables d'envahir la peau, est à un grand pourcentage d'échecs près, relativement privilégiée pour les trichophyties; elle est moins décisive encore vis-à-vis des épidermophyties qui viennent loin derrière à cet égard. Sur les autres dermatomycoses de surface, l'effet est pratiquement nul.

A vouloir réussir dans toute entreprise de polymycotoxinothérapie, il faut, même avec un extrait vieilli ou dilué, recourir de préférence à l'injection in situ. L'hypodermique et l'intramusculaire à distance ne nous ont fourni que des échecs, sans compter, qu'en bien des cas, elles ont réalimenté les foyers végétatifs ou éruptifs pour de longs mois et au delà de toute

mesure. C'était bien là le rôle néfaste que Craston Low prêtait aux trichophytines. D'ailleurs, à cet égard, qu'il nous soit permis de réitérer, en nous basant sur notre statistique de détail, qu'efficacité et innocuité marchent de pair avec la spécificité et qu'il vaut mieux traiter les trichophyties par la trichophytine, les épidermophyties par l'épidermophytine, etc.

Tout au contraire, l'intradermique locale, centrale ou marginale, par rapport à l'élément à traiter, est l'inoculation de choix. Elle n'a, contre elle, que des réactions de puncture qu'elle allume, et qui peuvent être parfois trop vives et phlegmasiques. Alors l'hypodermique sous-lésionnelle s'avérera, comme dans le cas de M. GOUGEROT, la voie la meilleure.

D'ailleurs, il faut toujours, en pareille occurrence, espacer les interventions et se bien représenter que l'on traite avec une toxine dénaturée dont l'effet primordial reste, dans sa norme, de réactiver et non de guérir.

Les clasines gardent indiscutablement l'apanage d'une médication sûre, sans incidents et progressive, bien que lente.

GLUCIDINES ET PEPTIDINES

§. — Tout n'a pas été dit sur les claso-vaccins et les clasines; et, dans le but d'obtenir des vaccins plus efficaces, notre maître M. JAUSION est arrivé, par la dissociation des diasto-clasines, à la réalisation de produits plus perfectionnés dont l'étude fera l'objet du chapitre qui suit.

Les premiers de ces produits, claso-vaccins et clasines ne sont aucunement assimilables à des toxines. Seules diasto-clasines, glucidines et peptidines représentent en même temps que des extraits curatifs, de véritables endo-toxines dont le mode d'obtention, assimilable au produit naturel de désintégration des mycètes, justifie l'usage pour les recherches étiologiques et diagnostiques.

Le Docteur JAUSION a successivement utilisé :

1° des CLASO-VACCINS qui procédaient d'une destruction massive des micro-organismes par l'acide nitrique à chaud. Mais la neutralisation ultérieure par la soude y laissait subsister en trop grande abondance le nitrate de soude issu de la combinaison des réactifs.

2° des CLASINES qui résultaient d'une carbonisation quasi totale des germes microbiens ou mycéliens par l'acide sulfurique ordinaire. La saturation par le carbonate de chaux permettait de séparer le sulfate de calcium insoluble. Mais la masse ne pouvait qu'absorber partiellement les résidus actifs et finalement appauvrir la liqueur dernière. Pas plus là que précédemment, on n'aboutissait à des produits définissables chimiquement.

3° Des DIASTO-CLASINES, obtenues par digestion diastasique, pancréatinique, papainique, érepsique, de tous micro-organismes, et renfermant au prorata d'une digestion plus ou moins spécifique des glucides et des polypeptides dont le mélange représentait en définitive les résidus d'une hydrolyse naturelle.

4° Le désir d'élaborer des produits mieux définis encore, et d'en obtenir des effets de plus en plus systématiques, a incité MM. JAUSION, BOUCHEREAU et Mlle THÉVENOT à rechercher pour diverses classes d'infiniment petits l'action séparée de leurs peptides et de leurs glucides constitutifs, dont nous allons d'abord indiquer la préparation.

Voici, à titre de prototypes techniques, les fiches de fabrication de clasines glucidiques et peptidiques, à partir d'*Epidermophyton floccosum* :

I. -- Extrait glucidique ou glucidine

On utilise trois souches d'*Epidermophyton floccosum* dont deux de provenance interdigitale (ancien *Epidermophyton interdigital* de PRIESTLEY). Les cultures en eau miellée sont âgées de deux mois. On en sépare les voiles que l'on essore avant de les peser. Leur masse est pulpée au broyeur de LATAPIE; puis on l'additionne d'un poids égal d'eau distillée. Le Ph de la suspension titre alors 7,8 au comparateur de HELLIGE. On le ramène à 4,6 par affusion d'H Cl. On peut l'ajuster plus opportunément au moyen de 3 % d'acide phosphorique du Codex. On fait alors intervenir la suspension de diastase de l'orge germée, soit 1 gr. 50 % du poids des voiles, que l'on agite dans un peu d'eau physiologique. On mélange intimement le ferment au broyat de champignon et l'on place au bain-marie à 45° pendant 20 heures. On ajoute alors du carbonate de chaux jusqu'à la neutralisation du papier de tournesol. On porte à l'autoclave à 110° pendant 15 minutes. On laisse refroidir à la température du laboratoire. On filtre à trois reprises sur papier. Le Ph de 6,8 est alors aligné à 7,2, par addition de 80 gouttes de lessive de soude. On ajoute du phénosalyl dans la proportion de 4 % et l'on procède à une dernière filtration qui libère un liquide clair. On peut également stériliser en ampoules scellées que l'on porte 20 minutes à l'autoclave à 105°.

Ce liquide ne précipite pas avec l'acide azotique et ne contient pas de protéines. Il réduit fortement la liqueur de Fehling, ce qui montre que l'action de l'amylase s'est poursuivie jusqu'à un stade très voisin du glucose. Différemment, en faisant intervenir avant toute digestion l'acidification par l'acide phosphorique, on en reste à des polysaccharides qui ne réduisent que peu, ou pas la liqueur de Fehling, et fournissent avec l'iode une coloration tirant sur le rouge-brun.

2. -- Extrait peptidique ou peptidine

On traite trois souches d'*Epidermophyton floccosum* dont deux d'habitat inguinal, la troisième de provenance interdigitale. Elles ont été cultivées comme les précédentes. On triture les voiles qu'on en extrait au moyen du broyeur de Latapie. On les additionne d'un poids égal d'eau distillée. Le Ph. de 7,4 est ramené à 7,6 en ajoutant 1 % de lessive de soude.

On ajoute, pour 100 grammes de la suspension, le même poids de chacune des deux diastases protéolytiques dont on veut exploiter l'action, soit 3 gr. de papaïne et autant d'érepsine du Codex, que l'on délaye pour les mélanger dans quelques centimètres cubes d'eau physiologique. On porte au bain-marie à la température de 45° pendant 20 heures. Puis on autoclave pendant 15 minutes à 110°. Le Ph est alors

de 6,8. On le ramène à 7,5 par addition de lessive de soude et l'on maintient ensuite pendant 15 heures à la température du laboratoire.

On filtre à plusieurs reprises et jusqu'à obtention d'un liquide clair que l'on phénosalyle dans la proportion de 4 %, ou que l'on répartit en ampoules scellées que l'on autoclave à 105° pendant 20 minutes.

L'extrait peptidique ainsi obtenu donne une précipitation assez abondante avec NO^3H en milieu saturé par NaCl et ne se trouble pas en présence du même acide nitrique en solution étendue. Il précipite également par le sulfate d'ammoniaque saturé à l'ébullition. Les substances qu'il renferme sont donc à ranger dans le groupe des albuminoses secondaires.

Ces deux types d'extraits glucidiques et peptidiques peuvent être obtenus à partir des microbes comme des champignons, des levures et du Bacille de Koch.

Rappelons d'un mot, qu'aux termes de la récente expérience de M. JAUSION, en matière d'immunothérapie des mycoses et des mycobactérioses, les extraits glucidiques des germes correspondants semblent électivement convenir, au lieu que contre pyococcies et plus généralement microbioses, les constituants peptidiques des micro-organismes paraissent assurer une meilleure cure vaccinale.

Sur des mycosiques avérés, l'intradermo-réaction faite au moyen de l'extrait peptidique est nulle ou

très faible, au lieu qu'avec l'extrait glucidique la positivité est toujours forte. Le placard érythémato-papuleux, d'emblée phlegmasique vers la 48^e heure, se résout le plus souvent en un effet irritatif isomorphe, d'apparence lésionnelle qui peut persister des semaines durant.

De plus, l'action thérapeutique est très inégale dans l'un et l'autre cas. Les constituants peptidiques employés comme vaccins provoquent des réactions focales et générales plus vives à l'ordinaire qu'elles ne le sont avec les diasto-clasines, dont ils ne représentent pourtant qu'une fraction composante. Il s'ensuit une provocation morbide dont l'issue peut être la guérison. Mais le rythme d'injection doit alors être très lâche, et la posologie très faible : par exemple, 1/4, 1/2, 1 cc., à une semaine d'intervalle. Il ne semble pas néanmoins que, jusqu'à plus ample informé, l'on puisse accrédi-ter ce type de médication.

Les extraits glucidiques de dermatomycètes répondent par contre à tous les besoins d'une thérapeutique des mycoses. Ils suscitent en intradermique une réaction locale qui peut dériver l'activité lésionnelle. En intramusculaires, à la même posologie qui fut instituée pour les diasto-clasines mycosiques, en une dizaine d'injections ils parviennent à blanchir les dermatoses à champignons. Il en est de même pour les séquelles allergiques des mycoses dermo-épidermiques, mais au prix, bien évidemment, d'un plus grand nombre d'interventions.

Pour 57 patients traités au cours des six derniers

mois, M. JAUSION établissait les proportions moyennes de 12 intramusculaires pour un intertrigo mycosique, de 15 pour un lichen buccal, de 30 pour un psoriasis généralisé. Ce sont là des chiffres d'attente et que l'avenir montrera sans doute trop élevés. L'amélioration de cette statistique est prévisible. Une longue expérience est nécessaire pour en témoigner. Mais, d'ores et déjà, cette chimio-vaccinothérapie s'affirme des plus intéressantes. Et comme les endotoxines microbiennes ne sont en majeure partie que des produits d'autolyse cadavérique, les essais de thérapeutique des mycoses par les constituants peptidiques et surtout glucidiques de germes, paraissent bien qu'inédits encore, rentrer dans le cadre de notre sujet.

Ajoutons que les recherches du Professeur DA FONSECA, de l'Institut Oswaldo Cruz, poursuivie depuis huit ans sur les myco-vaccins de Jausion, ont permis de conclure à leur efficacité au Brésil, où les mycoses sont nombreuses. De plus, elles ont établi la notion que la fraction glucidique de ces produits était la plus intéressante à utiliser.

Les myco-glucidines représentent donc un extrait antigénique spécialement actif et qui ressortit indiscutablement à cette étude.

CONCLUSIONS

Les travaux de ces dernières années ont bien prouvé que les dermatomycoses relèvent la plupart du temps d'une infestation générale par le parasite et ses toxines.

En effet, ne voit-on pas souvent l'évolution d'un foyer trichophytique s'accompagner de fièvre, d'adénopathie et de leucocytose ?

Expérimentalement, un cobaye inoculé par un parasite est immunisé vis-à-vis de nouvelles inoculations.

Seulement l'immunisation n'est pas absolue. Elle traduit plutôt un véritable état d'allergie qu'on peut déceler chez le malade grâce à l'intradermo-réaction à la trichophytine.

Celle-ci, quand elle émane de cultures pures, constitue des exotoxines presque pures.

Sa valeur thérapeutique a été très discutée et les résultats obtenus sont discordants.

Entre les mains de M. GOUGEROT, qui a utilisé les produits de M. JAUSION, le succès a été parfait, tout au moins en ce qui concerne les trichophyties.

Les extraits glucidiques ou glucidines, produits derniers et très élaborés, répondent à tous les besoins d'une thérapeutique des mycoses.

Ils représentent une fraction de la vraie toxine, une portion d'endotoxine presque pure.

Ce sont aussi de parfaits chimio-antigènes d'intra-dermo-réaction.

Ainsi donc les extraits génériquement désignés sous le nom de trichophytines, c'est-à-dire les toxines (exo et endotoxines), répondent parfaitement à la thérapeutique des mycoses cutanées.

Les résultats obtenus grâce à leur emploi, sous certaines réserves et au prix de certaines précautions techniques exposées dans ce travail, sont encourageants.

C'est assez dire qu'il y a beaucoup à faire encore en matière de myco-vaccinothérapie.

Car, pour heureuse qu'elle soit d'aventure, la cure des dermatomycoses par les trichophytines brutes semble n'être, jusqu'à dégrossissement plus poussé des produits en usage, qu'un expédient d'attente que nous nous sommes efforcés de situer à sa juste valeur.

C'est pourquoi le traitement par les myco-glucidines, support possible de l'activité antigénique des extraits de dermatomycètes, représente un procédé d'avenir qui s'inscrit dans le cadre de la chimio-immunologie.

Vu :

LE DOYEN,
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- H. JAUSION. — Les Séquelles allergiques des dermatomycoses. Comment les diagnostiquer et les traiter. — *Las Ciencias*. Libreria y casa Editora de G. Guidi Buffarini, 1935.
- H. JAUSION. — Claso-vaccins et Clasines. *Travaux et Documents*. Editions Babu, 1932.
- M. LANGERON et R.-V. TALICE. — Nouvelles méthodes d'étude et esai de classification des champignons leueuriformes. *Extrait des annales de parasitologie humaine et comparée*, t. X, N° 1, Janvier 1932. Masson et C^{ie}, éditeurs.
- D^r Georges BASCH. — Les réactions humorales au cours des trichophyties. *Intra-dermo réactions à la trichophytine*. Jouve et C^{ie}, éditeurs, 1925.
- Robert HY. — L'Intra-dermo réaction à la Levurine. *Etude Clinique et biologique*. Amédée Legrand, éditeur, 1930.
- M. LANGERON et S. MILOCHEVITCH. — Morphologie des dermatophyties sur milieux naturels et milieux à base de polysaccharides. *Essai de classification* (Deuxième mémoire), t. VIII, N° 5, Octobre 1930. Masson et C^{ie}, éditeurs.



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



